

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06030985 A**(43) Date of publication of application: **08.02.94**(51) Int. Cl. **A61L 27/00**(21) Application number: **04166907**(22) Date of filing: **01.06.92**(71) Applicant: **NITTA GELATIN INC**(72) Inventor: **BANDAI YOSHINOBU  
NAGATOMI KOJI  
NAMIKAWA KAZUHIKO  
SUGIHARA TOMIHITO**(54) **HARDENABLE MATERIAL AND POROUS  
MATERIAL FOR MEDICAL TREATMENT AND  
DENTISTRY**

(57) Abstract:

PURPOSE: To easily form a porous body having an optical shape for medical treatment and dentistry in an operation site in a short time.

CONSTITUTION: A curing material for medical treatment

and dentistry comprises in combination a powder component consisting of at least  $\alpha$ -calcium phosphate tribasic and carbonate and liquid component consisting of an organic acid in a living body so that a porous foamed cured material is formed by kneading together the liquid component and powder component.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&amp;Japio

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-30985

(43)公開日 平成6年(1994)2月8日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	J	7167-4C		

審査請求 有 請求項の数 6 (全 9 頁)

(21)出願番号	特願平4-166907	(71)出願人	000190943 新田ゼラチン株式会社 大阪府大阪市中央区本町 1 丁目 8 番12号
(22)出願日	平成4年(1992)6月1日	(72)発明者	萬代 佳宣 大阪府八尾市二俣 2 丁目22番地 新田ゼラチン株式会社大阪工場内
		(72)発明者	永富 功治 大阪府八尾市二俣 2 丁目22番地 新田ゼラチン株式会社大阪工場内
		(72)発明者	南川 和彦 大阪府八尾市二俣 2 丁目22番地 新田ゼラチン株式会社大阪工場内
		(74)代理人	弁理士 松本 武彦
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医科用および歯科用硬化性材料および多孔性材料

(57)【要約】

【目的】 施術現場などで短時間で容易に任意の形状の医科用および歯科用多孔体を生成する。

【構成】 この発明の医科用および歯科用硬化性材料は、少なくとも $\alpha$ -リン酸三カルシウムおよび炭酸塩からなる粉成分と生体内の有機酸からなる液成分との組み合わせからなり、粉成分と液成分とが練和されることにより発泡して多孔性の硬化物を生成するようになっている。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも $\alpha$ -リン酸三カルシウムおよび炭酸塩からなる粉成分と生体内の有機酸からなる液成分との組み合わせからなり、粉成分と液成分とが練和されることにより発泡して多孔性の硬化物を生成するようになっている生体硬組織修復用硬化性材料。

【請求項2】 粉成分および液成分の少なくとも一方が被徐放物質となる薬剤を含有していて、この薬剤を徐放する多孔性の硬化物を生成するようになっている請求項1記載の生体硬組織修復用硬化性材料。

【請求項3】 薬剤が、抗リウマチ剤、抗炎症剤、抗生物質、抗腫瘍剤および生物学的製剤から選ばれる少なくとも1種である請求項2記載の生体硬組織修復用硬化性材料。

【請求項4】 請求項1記載の硬化性材料が練和されることにより発泡して生成した多孔性の硬化物に被徐放物質となる薬剤が含浸または吸着されてなり、前記薬剤を徐放するようになっている生体硬組織修復用多孔性材料。

【請求項5】 請求項2記載の硬化性材料が練和されることにより発泡して生成した多孔性の硬化物である生体硬組織修復用多孔性材料。

【請求項6】 薬剤が、抗リウマチ剤、抗炎症剤、抗生物質、抗腫瘍剤および生物学的製剤から選ばれる少なくとも1種である請求項4または5記載の生体硬組織修復用多孔性材料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、骨欠損部や歯槽骨欠損部の充填などの用途に用いられる生体硬組織修復用硬化性材料および多孔性材料に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 骨欠損部や歯槽骨欠損部などの生体硬組織の患部に感染予防や治療のために生分解性材料を基材として用いた薬剤徐放材を充填することが行われている。このような薬剤徐放材としては、薬効の持続効果に優れていること、生体内ですみやかに代謝されることが要求される。

【0003】 整形外科分野では、局所での薬剤濃度を高めるために、市販のポリメチルメタクリレート系の骨セメントの粉末に抗生物質を混入させて徐放材を作り、生体硬組織の患部へ充填している。他方、リン酸カルシウム系セラミックからなる多孔体に薬剤を担持させたものが提案されている。従来のリン酸カルシウム系セラミックからなる多孔体を製造する方法としては、下記①～③が提案されている。

【0004】 ① 整粒した（分級した）リン酸カルシウム粉末に気孔形成剤および必要に応じて有機粘結剤などを加えて成形（圧粉、可塑、射出など）、脱脂、焼結して多孔体を得る。気孔形成剤として、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、ナフタ

レン、デンプン、卵白、各種ポリマービーズなどが、有機粘結剤として、ポリビニルアルコール系、セルロース系や、アクリル樹脂、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリアミドなどの熱可塑性樹脂などが使用される。

【0005】 ② 発泡構造の樹脂にリン酸カルシウム粉末の泥しょうを含浸させてから焼結して多孔体を得る。

③ ヒドロキシアパタイトと過酸化水素などの発泡剤を含むスラリーを乾燥、焼成することにより、オープンポアを有する多孔体を得る（特開昭64-40418号公報参照）。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】 ポリメチルメタクリレート系骨セメントは、ペーストから溶出するモノマーや重合熱による生体組織への悪影響がある。上記①～③の多孔体は、調製するのに数日かかる、一定の型で調製されるため任意の形状にできない、焼成を行うため施術現場で作製できない、といった問題点を有する。

【0007】 この発明は、施術現場などで短時間で容易に任意の形状の生体硬組織修復用多孔体を生成することができる生体硬組織修復用硬化性材料を提供することを課題とする。この発明は、また、施術現場などで短時間で容易に任意の形状で得られ、薬剤の徐放が可能な生体硬組織修復用多孔性材料を提供することを課題とする。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決するために、この発明は、少なくとも $\alpha$ -リン酸三カルシウム（以下、「 $\alpha$ -TCP」と言う）および炭酸塩からなる粉成分と生体内の有機酸からなる液成分との組み合わせからなり、粉成分と液成分とが練和されることにより発泡して多孔性の硬化物を生成するようになっている生体硬組織修復用硬化性材料を提供する。

【0009】 上記課題を解決するために、この発明は、前記この発明の硬化性材料が練和されることにより発泡して生成した多孔性の硬化物に被徐放物質となる薬剤が含浸または吸着されてなり、前記薬剤を徐放するようになっている生体硬組織修復用多孔性材料を提供する。この発明は、また、前記この発明の硬化性材料であって、粉成分および液成分の少なくとも一方が被徐放物質となる薬剤を含有していて、この薬剤を徐放する多孔性の硬化物を生成するようになっている硬化性材料が練和されることにより発泡して生成した多孔性の硬化物である生体硬組織修復用多孔性材料を提供する。

【0010】 この発明で用いられる $\alpha$ -TCPは、化学式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ で表されるリン酸カルシウム化合物である。その製造方法には特に限定はなく、いかなる方法で製造したものであってもよい。たとえば、Ca源として、 $\text{CaCO}_3$ 、 $\text{CaO}$ 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ などが、P源として、 $\text{P}_2\text{O}_5$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 、 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 、CaとPの両方を含有する $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、C

$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  等が挙げられ、 $\text{Ca}$  と  $\text{P}$  のモル比を  $\text{Ca}/\text{P} = 1.5$  となるように組み合わせることによって種々の製造方法が考えられるが、硬化性材料用の粉成分に用いる  $\alpha\text{-TCP}$  の製造方法としては  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  を焼成して得られた  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  と、 $\text{CaCO}_3$  を焼成して得られた  $\text{CaO}$  との等モル比の混合物を焼成する乾式製造方法が好ましい。

【0011】この発明において、粉成分として用いられるリン酸カルシウム化合物としては、 $\alpha\text{-TCP}$  粉末単独でもよいし、他のリン酸カルシウム化合物との2種以上の混合物でも良い。このような他のリン酸カルシウム化合物としては、たとえば、リン酸四カルシウム ( $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_7$ )、ハイドロキシアパタイト (以下、「 $\text{HAp}$ 」と言うことがある)、炭酸アパタイト、メタリン酸カルシウム、第一リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、リン酸八カルシウム、 $\beta$ -リン酸三カルシウムなどが挙げられる。 $\alpha\text{-TCP}$  と他のリン酸カルシウム化合物 (添加粉末) とを併用する場合、添加粉末の  $\alpha\text{-TCP}$  に対する比率は重量比で 1 : 1 以下の範囲とするのが好ましい。添加粉末の割合がこの範囲を上回ると、添加粉末がリン酸四カルシウムの時は急激に硬化するおそれがあり、添加粉末がリン酸四カルシウム以外のリン酸カルシウムの時は硬化時間が非常に遅くなるおそれがある。

【0012】この発明において炭酸塩は気孔形成剤として用いられる。炭酸塩としては、たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸バリウムなどが挙げられる。炭酸塩の比率は、粉成分の重量 [粉成分の重量とは、リン酸カルシウム粉末とその他の粉末 (炭酸塩、その他) の全部の合計重量である。以下同様] に対して 0.5 ~ 10 重量% の割合とするのが好ましい。この範囲を上回ると気孔が生じすぎて成形できないおそれがあり、下回ると所望の気孔が得られないおそれがある。

【0013】上記炭酸塩は、粉成分として用いられる。炭酸塩は酸と混ざると炭酸ガスを発生して分解するため、この発明の硬化性材料の使用前に、有機酸を含む液成分中に炭酸塩を添加しておくことは避ける方がよい。この発明では、粉成分の粒子径は特に制限されないが、硬化性材料の練和操作時の練り易さをできるだけ向上させたり、あるいは、硬化性材料の硬化速度をできるだけ速めたりするという点からは、平均粒子径  $50\mu\text{m}$  以下が好ましく、0.1 ~  $20\mu\text{m}$  の範囲がさらに好ましい。

【0014】上記粉成分と組み合わせられる液成分は、生体内に存在する有機酸の水溶液である。有機酸としては、たとえば、クエン酸、リンゴ酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、フマレイン酸、乳酸、酢酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸、アコニット酸、コハク酸などの

有機酸から選ばれる1種または2種以上が挙げられる。これらの中でも、クエン酸、リンゴ酸に代表される、トリカルボン酸サイクル中の有機酸が好ましい。これは、このような有機酸が元来、生体中に存在する有機酸であるため生体への為害性が少ないこと、さらにこれらの有機酸と  $\alpha\text{-TCP}$  はセメント様の硬化反応を起こすという理由による。

【0015】液成分中の有機酸の濃度は、液成分の重量 (液成分の重量とは、有機酸と水と、その他、水中に含まれている成分の全部の合計重量である。以下同様) に対して 10 ~ 50 重量% が好ましく、30 ~ 50 重量% がより好ましい。前記範囲よりも低濃度だと、 $\alpha\text{-TCP}$  の  $\text{Ca}$  分と反応すべき有機酸が少ないため成形できないおそれがあり、高濃度だと、逆に有機酸が多すぎて未反応の有機酸が硬化物中に残存し充填部局所に溶出して局所  $\text{pH}$  を下げるおそれがある。

【0016】充填部局所  $\text{pH}$  はペーストからの溶出物に影響されて変動するので、充填部局所  $\text{pH}$  を中性域に保ちやすくするために、液成分は上記した有機酸の塩およびリン酸塩のいずれか1つを溶質として含むことができる。有機酸塩およびリン酸塩としては、たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩が挙げられるがこれらに限定されない。有機酸塩やリン酸塩を液成分中に溶質として含ませることにより、 $\alpha\text{-TCP}$  と有機酸からなるペーストからの溶出物、特に有機酸に対して緩衝作用を有するようになり、局所  $\text{pH}$  値が急激に下がるのが防がれ、局所  $\text{pH}$  を中性域に保つことができる。このような目的で使用される有機酸塩および/またはリン酸塩の含有量は、上記した有機酸の液成分を調製後、有機酸のモル濃度に対して (1/20) ~ 1 : 1 のモル濃度比で添加するのが好ましく、(1/10) ~ (1/2) : 1 のモル濃度比で添加するのがより好ましい。前記範囲を下回ると緩衝作用を有さないおそれがあり、上回るとペーストの練和操作性の悪化やペーストの硬化が遅くなるおそれがある。

【0017】この発明の硬化性材料は、上記粉成分と液成分の一方または両方に、被徐放物質となる薬剤を含みうる。この発明の多孔性材料は、多孔性の硬化物の構造中にまたはオープンポア中に被徐放物質となる薬剤を含みうる。前記のような薬剤としては、たとえば、抗リウマチ剤、抗炎症剤、抗生物質、抗腫瘍剤および生物学的製剤 (ワクチン類) などの1種または2種以上である。

【0018】この発明の硬化性材料や多孔性材料を薬剤徐放材として用いる場合、薬剤の種類および含有量は、たとえば、医療現場にて症状、症例などに応じて適宜決められる。この発明の硬化性材料は、たとえば、上記粉成分と液成分が、粉成分の重量/液成分の重量 (粉液重量比。以下、「 $\text{P/L}$  比」と言うことがある) = 0.5 ~ 4、好ましくは 1 ~ 3 の比率で練和される。この範囲を外れて粉成分が多い場合には練和中にペーストの、粉

の全量を液と混ぜ合わすことができないおそれがあり、液成分が多い場合にはペーストの流動性が大きくなり、所望の形に成形ができないおそれがある。

【0019】この発明の硬化性材料は、 $\alpha$ -TCPを用いているため、粉成分と液成分とを練和すると硬化を起こし、発泡により生じたオープンポアが保持された状態で、生体硬組織と一体化しうる（生体親和性を有する）硬化物が生成する。この硬化物は、薬剤徐放のための担体として利用されたり、あるいは、薬剤を担持させずに多孔性硬化物として利用されたりする。

【0020】この発明の硬化性材料の使用方法是、たとえば、次の2通りが考えられる。すなわち、硬化性材料を練和したペーストを患部に直接適用する使用方法と、硬化性材料を練和して発泡、硬化させ、この発明の多孔性材料にして使用する方法である。前者の使用方法是、通常の医科用または歯科用分野で使用されている硬化性材料と同様にして使用される。たとえば、上述の必須成分および必要に応じて含まれる任意成分を全部同時に練和したり、一部の成分を他の成分に徐々に添加しながら練和して最終的に全部練和したりしてペーストとされる。練和し始めると炭酸塩が有機酸により分解して炭酸ガスを発生し、炭酸ガスによりペーストに多数のオープンポアが形成される。炭酸ガスの発生は炭酸塩が分解してしまふと止まる。ペーストはたとえば5～30分間で硬化してしまふ変形できなくなるので、それまでの間にこのペーストを、たとえば、通常のやり方にしたがって患部へ充填する。充填されたペーストは、生体内または口腔内の環境下で、たとえば1～7日間で完全にハイドロキシアパタイトへ転化し、一部新生骨に置換され、生体硬組織と一体化する。この時、粉成分および／または液成分中に薬剤を含有させた場合には、硬化物に含まれている薬剤が徐々に溶出してその薬効を長期間（たとえば、1か月間）示す。この前者の使用方法是、後述する後者の使用方法と比較すると、硬化物を調製するための時間が短いという利点を有する。

【0021】後者の使用方法の場合には、硬化性材料を上述のように練和してペーストとし、このペーストに多数のオープンポアが形成された状態で硬化させて多孔性の硬化物を得る。このペーストの硬化はどのような条件で行ってもよいが、室温下で行うことができる。たとえば、硬化性材料の練和後3～5分の間にペーストを成形して室温下に放置しておくことにより多孔性の硬化物を形成する。ペーストは、たとえば、押出し成形法、汚漿鑄込み成形法などの方法により棒状、柱状、その他の所望の形状に成形される。得られた硬化物は、そのまま使用することができるし、粉砕、整粒などの加工工程を経て多孔性の細粒、顆粒などにして使用できる。オープンポアの量を増やすために、硬化物あるいは加工後の産物を600℃以上の温度で焼成することができる。このように焼成することにより炭酸孔以外に有機物の分解によ

り生ずる孔が加わった硬化物が得られる。上記のようにして得られた多孔性の硬化物は公知の滅菌処理を受けて、患部に使用される。滅菌処理では、硬化物を蒸留水や生理食塩水などに浸漬させてから、オートクレーブなどにより処理して滅菌を行うことも有用である。粉成分および／または液成分に薬剤を含有させておくことにより、多孔性の硬化物を薬剤徐放材として得ることができる。粉成分と液成分に薬剤を含有させずに練和して硬化した後、滅菌された多孔性の硬化物に薬剤を担持させて薬剤徐放材を作ることができる。薬剤を担持させるためには、薬剤が粉末の場合は適当な溶媒に溶解または懸濁させてなる液に、また、薬剤が液状の場合はそのまま該液状の薬剤を多孔性の硬化物に含浸させたり、吸着させたりするというやり方が採用される。多孔性の硬化物または薬剤徐放材を、たとえば、通常のやり方にしたがって患部へ充填する。充填された多孔性の硬化物または薬剤徐放材は、生体内または口腔内の環境下で、たとえば1～7日間で完全にハイドロキシアパタイトへ転化し、一部新生骨に置換され、生体硬組織と一体化する。薬剤徐放材の場合には、硬化物に含まれている薬剤が徐々に溶出してその有効濃度を長期間（たとえば、1か月間）示す。

【0022】この発明の硬化性材料および多孔性材料は、たとえば、骨欠損部や歯槽骨欠損部の充填用セメントなどとして使用される。

#### 【0023】

【作用】この発明では、粉成分と液成分とを練和すると、炭酸塩が有機酸と反応して炭酸ガスを発生する。発生した炭酸ガスにより、ペーストが発泡してオープンポアを有する状態で短時間で硬化し、多孔性の硬化物を生成する。この硬化は、 $\alpha$ -TCPが有機酸とキレート結合を形成することにより起こる。硬化物は、 $\alpha$ -TCPが水和反応し、この反応生成物がハイドロキシアパタイトへ転化していき、終には生体硬組織と一体化する。

【0024】この発明では、多孔性の硬化物は、多数のオープンポアを有するので、担持した薬剤の徐放性に優れている。この発明では、粉成分および液成分の一方または両方に、被徐放物質となる薬剤が含まれていると、練和して発泡、硬化させることにより薬効の持続性に優れた薬剤徐放材が得られる。

#### 【0025】

【実施例】以下に、この発明の具体的な実施例および比較例を示すが、この発明は下記実施例に限定されない。

（ $\alpha$ -TCPの調製） $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を焼成して得られた $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ と、 $\text{CaCO}_3$ を焼成して得られた $\text{CaO}$ との等モル混合物を1400℃で4時間焼成し、焼成塊をボールミルで32 $\mu\text{m}$ 以下の粒子径まで粉砕した。このようにして得られた $\alpha$ -TCP粉末は平均粒子径13.5 $\mu\text{m}$ であった。

（ $\text{NaHCO}_3$ ）市販の試薬特級品をメノウ製乳鉢にて

1 0 分間粉碎したものをを用いた。

【0 0 2 6】実施例 1 と比較例 1 では硬化時間を次のようにして測定した。

〔硬化時間〕 I S O (International Organization for Standardization: 国際標準化機構) 規格の歯科用根管充填材料の硬化時間測定方法に準じた。すなわち、硬化性材料を 1 分間練和したもの (ペースト) を直径 1 0 m m、高さ 2 m m のリングに満たし、練和開始から 2 分後に室温 3 7 ℃、相対湿度 9 5 % 以上の環境下で荷重 1 0 0 g、直径 2 m m のギルモア針の圧痕がつかなくなるまでの時間を硬化時間とした。

【0 0 2 7】(実施例 1)  $\alpha$ -T C P 粉末 9 7 重量%、N a H C O<sub>3</sub> 粉末 3 重量% からなる混合物と、3 0 重量% クエン酸水溶液を P / L 比 = 2 . 0 で組み合わせてこの発明の硬化性材料を得た。実施例 1 の硬化性材料の粉成分と液成分とを 1 分 3 0 秒間練和したところ、練和中に激しく発泡を伴い 1 0 分後に硬化した。得られた硬化物は、炭酸孔で多孔性となっていた。

【0 0 2 8】(比較例 1)  $\alpha$ -T C P 粉末と 3 0 重量% クエン酸水溶液を P / L 比 = 2 . 0 で 1 分 3 0 秒間練和したところ、練和中に発泡はなく、8 分後に硬化した。得られた硬化物表面に孔は認められなかった。実施例 1 および比較例 1 で得られた硬化物を蒸留水で洗浄し、5 0 ℃にて 1 日乾燥した後、走査電子顕微鏡 (S - 2 1 0 0 A 形、株式会社日立製作所製) で表面写真と断面写真を撮った。図 1 と 2 は、実施例 1 の硬化物の粒子構造を表す写真である。図 1 は硬化物の表面写真、図 2 は硬化物の断面写真であり、いずれも下側の黒い横帯中の白線の長さが 1 m m に相当する。図 3 と 4 は、比較例 1 の硬化物の粒子構造を表す写真である。図 3 は硬化物の表面写真、図 4 は硬化物の断面写真であり、いずれも下側の黒い横帯中の白線の長さが 5 0 0  $\mu$  m に相当する。

【0 0 2 9】図 1 と 2 にみるように、実施例 1 では、硬化物の表面および切断面に 1 0 0 ~ 5 0 0  $\mu$  m の孔が見られた。図 3 と 4 にみるように、比較例 1 では、硬化物の表面および切断面にはそのような孔は見られず、硬化物がヒビ割れを有して硬化している様子が伺えた。次に示す実施例と比較例は、抗生物質を混入させた多孔性材料 (セメントビーズ) の例である。

【0 0 3 0】(実施例 2) 実施例 1 で用いた粉成分に対して、抗生物質セフミノクスナトリウム (C M N X) の原末 (粉末) を 5 重量% の割合で混合してなる粉成分 6 0 0 m g と、液成分として 3 0 重量% クエン酸水溶液 3 0 0 m i c r o l i t t e r を組み合わせてこの発明の硬化性材料を得た。この硬化性材料の粉成分と液成分の比率 (粉成分 / 液成分) は 2 g / m l であった。粉成分と液成分を 1 ~ 2 分間練和した。練和開始から 5 ~ 6 分後に、ペーストをほぼ球形のビーズに成形し、室温下で 4 ~ 5 分間放置して硬化させた。こうして得られたビーズは、直径約 1 0 m m、重量 7 0 0 ~ 7 5 0 m g であり、多孔性であ

った。

【0 0 3 1】(比較例 2) 実施例 2 において、粉成分と液成分の代わりに、現在骨セメントとして用いられている P M M A (ポリメチルメタクリレート) セメントに C M N X の原末を同じ割合で混合してなるペーストを用いたこと以外は、実施例 2 と同様に操作してビーズを作った。

【0 0 3 2】実施例 2 および比較例 2 で得られたビーズ (抗生物質混入セメントビーズ) について薬剤徐放性を調べた。

〔薬剤徐放性〕溶出液として 3 7 ℃の p H 7 . 4 のリン酸緩衝溶液 (phosphate buffered saline : 「P B S」) とも言う) を用いた。この P B S の 8 m l を試験管に正確にとり、抗生物質混入セメントビーズ 1 個を入れて 3 7 ℃に保持しながら静置した。ビーズを入れてから、3 時間、6 時間、9 時間、2 4 時間、2 日、3 日、5 日、7 日の各時点で溶出液を全量新しいものと交換した。溶出液中の抗生物質の濃度は、バチラス・サブティリス (Bacillus subtilis) を試験菌とする微生物的測定法で測定した。実施例 2 および比較例 2 のいずれも、4 個のビーズの平均値を測定値とした。図 5 に、実施例 2 および比較例 2 の経時的な抗生物質の累積溶出率を示した。

【0 0 3 3】図 5 にみるように、実施例 2 では、セメントビーズからの C M N X の溶出は初期より良好で、時間の経過とともに徐々に溶出率は低下するが、7 日目でも平均力価は有効濃度を保っており、さらに上昇傾向を持続していた。比較例 2 では、セメントビーズからの C M N X の溶出は 2 4 時間目以降急速に弱くなり、7 日目での平均力価は有効濃度を保てず、すでにプラトー (平坦域) に達していた。

【0 0 3 4】

【発明の効果】この発明の生体硬組織修復用硬化性材料によれば、施術現場などで短時間で容易に任意の形状の生体硬組織修復用多孔体を生成することができる。被徐放物質となる薬剤も含まれていると、練和して硬化することにより、薬効の持続性に優れた徐放材が得られる。これは、ドラッグデリバリーシステムに有用である。

【0 0 3 5】この発明の生体硬組織修復用多孔性材料によれば、生体硬組織と一体化しうる多孔性材料の構造中またはオープンポア中に被徐放物質となる薬剤が含まれているので、薬効の持続性に優れた徐放材となり、生体硬組織の修復に有用である。これは、ドラッグデリバリーシステムに有用である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】実施例 1 の硬化物の粒子構造を表す表面写真である。

【図 2】実施例 1 の硬化物の粒子構造を表す断面写真である。

【図 3】比較例 1 の硬化物の粒子構造を表す表面写真である。



【図 4】 比較例 1 の硬化物の粒子構造を表す断面写真である。

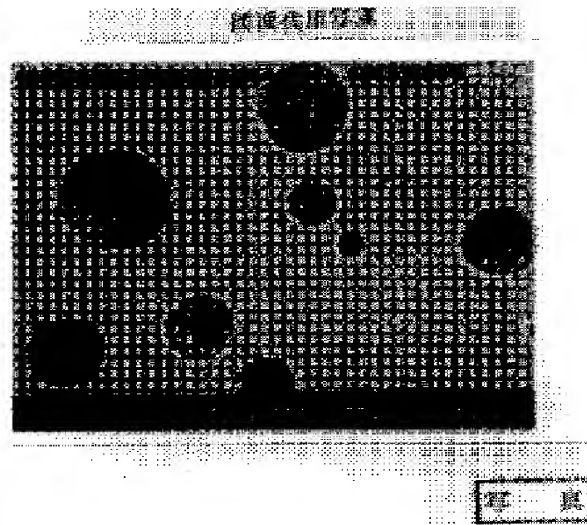
の CMN X の経時溶出率を示すグラフである。

【符号の説明】

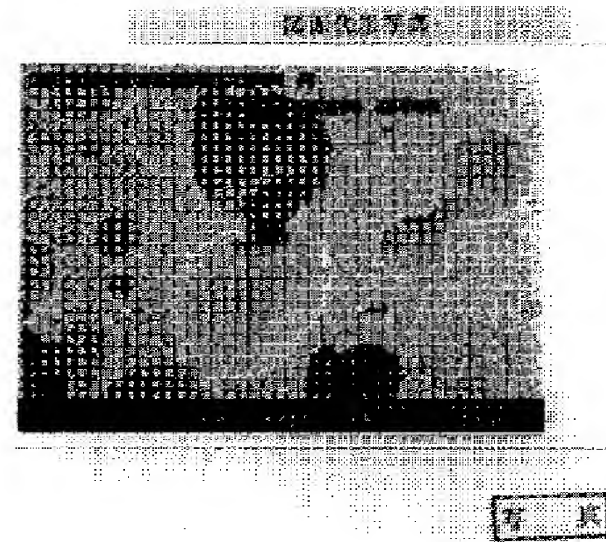
【図 5】 実施例 2 および比較例 2 のセメントペーストから

1 実施例 2 のセメントペーストの経時溶出率

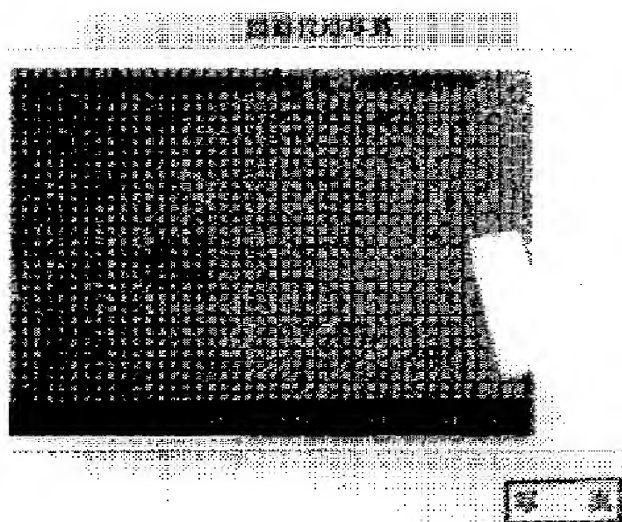
【図 1】



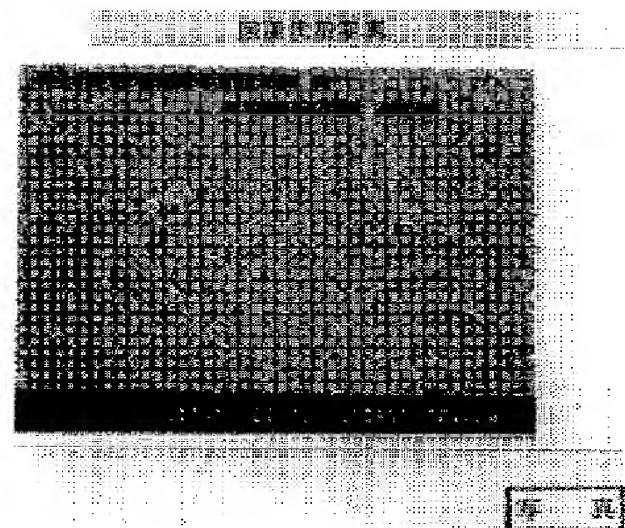
【図 2】



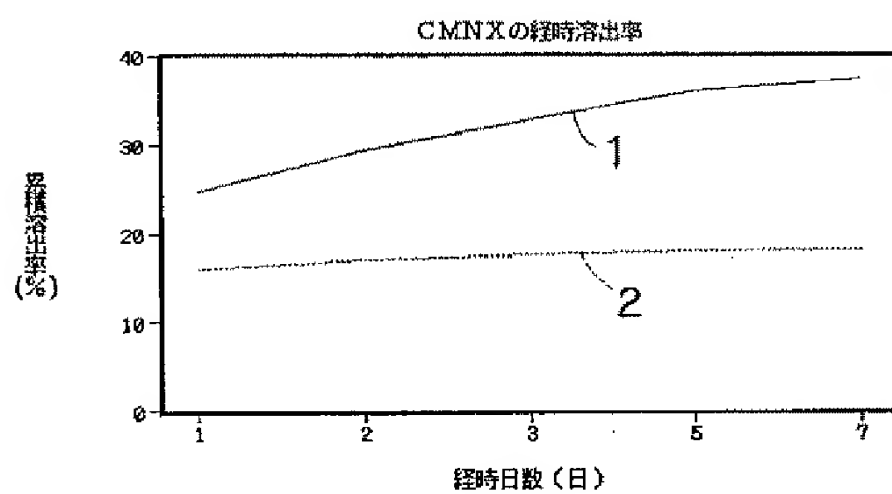
【図 3】



【図 4】



【図 5】



## 【手続補正書】

【提出日】平成 5 年 6 月 2 5 日

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の名称

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の名称】医科用および歯科用硬化性材料および多孔性材料

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項 1】 少なくとも  $\alpha$ -リン酸三カルシウムおよび炭酸塩からなる粉成分と生体内の有機酸からなる液成分との組み合わせからなり、粉成分と液成分とが練和されることにより発泡して多孔性の硬化物を生成するようになっている医科用および歯科用硬化性材料。

【請求項 2】 粉成分および液成分の少なくとも一方が被徐放物質となる薬剤を含有していて、この薬剤を徐放する多孔性の硬化物を生成するようになっている請求項 1 記載の硬化性材料。

【請求項 3】 薬剤が、抗リウマチ剤、抗炎症剤、抗生物質、抗腫瘍剤および生物学的製剤から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 2 記載の硬化性材料。

【請求項 4】 請求項 1 記載の硬化性材料が練和されることにより発泡して生成した多孔性の硬化物に被徐放物質となる薬剤が含浸または吸着されてなり、前記薬剤を徐放するようになっている医科用および歯科用多孔性材料。

【請求項 5】 請求項 2 記載の硬化性材料が練和されることにより発泡して生成した多孔性の硬化物である医科用および歯科用多孔性材料。

【請求項 6】 薬剤が、抗リウマチ剤、抗炎症剤、抗生物質、抗腫瘍剤および生物学的製剤から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 4 または 5 記載の多孔性材料。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 1

【補正方法】変更

【補正内容】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】この発明は、骨欠損部や歯槽骨欠損部の重点などの用途に用いられる医科用および歯科用硬化性材料および多孔性材料に関する。

## 【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 2

【補正方法】変更

【補正内容】

【0 0 0 2】

【従来の技術】骨欠損部や歯槽骨欠損部などの生体の患部に感染予防や治療のために生分解性材料を基材として用いた薬剤徐放材を充填することが行われている。このような薬剤徐放材としては、薬効の持続効果に優れていること、生体内ですみやかに代謝されることが要求される。

## 【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 3

【補正方法】変更

【補正内容】

【0 0 0 3】整形外科分野では、局所での薬剤濃度を高めるために、市販のポリメチルメタクリレート系の骨セメントの粉末に抗生物質を混入させて徐放材を作り、生体の患部へ充填している。他方、リン酸カルシウム系セラミックからなる多孔体に薬剤を担持させたものが提案されている。従来のリン酸カルシウム系セラミックからなる多孔体を製造する方法としては、下記①～③が提案されている。

## 【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正内容】

【0 0 0 7】この発明は、施術現場などで短時間で容易に任意の形状の医科用および歯科用多孔体を生成することができる医科用および歯科用硬化性材料を提供することを課題とする。この発明は、また、施術現場などで短時間で容易に任意の形状で得られ、薬剤の徐放が可能な医科用および歯科用多孔性材料を提供することを課題とする。

## 【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正内容】

【0 0 0 8】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、この発明は、少なくとも  $\alpha$ -リン酸三カルシウム（以下、「 $\alpha$ -TCP」と言う）および炭酸塩からなる粉成分と生体内の有機酸からなる液成分との組み合わせからなり、粉成分と液成分とが練和されることにより発泡して多孔性の硬化物を生成するようになっている医科用および歯科用硬化性材料を提供する。

## 【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 9



【補正方法】変更

【補正内容】

【0009】上記課題を解決するために、この発明は、前記この発明の硬化性材料が練和されることにより発泡して生成した多孔性の硬化物に被徐放物質となる薬剤が含ま浸または吸着されてなり、前記薬剤を徐放するようになっている医科用および歯科用多孔性材料を提供する。この発明は、また、前記この発明の硬化性材料であって、粉成分および液成分の少なくとも一方が被徐放物質となる薬剤を含有していて、この薬剤を徐放する多孔性の硬化物を生成するようになっている硬化性材料が練和されることにより発泡して生成した多孔性の硬化物である医科用および歯科用多孔性材料を提供する。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

【0019】この発明の硬化性材料は、 $\alpha$ -TCPを用いているため、粉成分と液成分とを練和すると硬化を起こし、発泡により生じたオープンポアが保持された状態で、生体と一体化しうる（生体親和性を有する）硬化物が生成する。この硬化物は、薬剤徐放のための担体として利用されたり、あるいは、薬剤を担持させずに多孔性硬化物として利用されたりする。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正内容】

【0020】この発明の硬化性材料の使用方法は、たとえば、次の2通りが考えられる。すなわち、硬化性材料を練和したペーストを患部に直接適用する使用方法と、硬化性材料を練和して発泡、硬化させ、この発明の多孔性材料にして使用する方法である。前者の使用方法の場合には、通常の医科用または歯科用分野で使用されている硬化性材料と同様にして使用される。たとえば、上述の必須成分および必要に応じて含まれる任意成分を全部同時に練和したり、一部の成分を他の成分に徐々に添加しながら練和して最終的に全部練和したりしてペーストとされる。練和し始めると炭酸塩が有機酸により分解して炭酸ガスを発生し、炭酸ガスによりペーストに多数のオープンポアが形成される。炭酸ガスの発生は炭酸塩が分解してしまふと止まる。ペーストはたとえば5～30分間で硬化してしまふ変形できなくなるので、それまでの間にこのペーストを、たとえば、通常のやり方にしたがって患部へ充填する。充填されたペーストは、生体内または口腔内の環境下で、たとえば1～7日間で完全にハイドロキシアパタイトへ転化し、一部新生骨に置換され、生体と一体化する。この時、粉成分および／または

液成分中に薬剤を含有させた場合には、硬化物に含まれている薬剤が徐々に溶出してその薬効を長期間（たとえば、1か月間）示す。この前者の使用方法は、後述する後者の使用方法と比較すると、硬化物を調製するための時間が短いという利点を有する。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正内容】

【0021】後者の使用方法の場合には、硬化性材料を上述のように練和してペーストとし、このペーストに多数のオープンポアが形成された状態で硬化させて多孔性の硬化物を得る。このペーストの硬化はどのような条件で行ってもよいが、室温下で行うことができる。たとえば、硬化性材料の練和後3～5分の間にペーストを成形して室温下に放置しておくことにより多孔性の硬化物を形成する。ペーストは、たとえば、押出し成形法、汚漿鋳込み成形法などの方法により棒状、柱状、その他の所望の形状に成形される。得られた硬化物は、そのまま使用することができるし、粉碎、整粒などの加工工程を経て多孔性の細粒、顆粒などにして使用できる。オープンポアの量を増やすために、硬化物あるいは加工後の産物を600℃以上の温度で焼成することができる。このように焼成することにより炭酸孔以外に有機物の分解により生ずる孔が加わった硬化物が得られる。上記のようにして得られた多孔性の硬化物は公知の滅菌処理を受けて、患部に使用される。滅菌処理では、硬化物を蒸溜水や生理食塩水などに浸漬させてから、オートクレーブなどにより処理して滅菌を行うことも有用である。粉成分および／または液成分に薬剤を含有させておくことにより、多孔性の硬化物を薬剤徐放材として得ることができる。粉成分と液成分に薬剤を含有させずに練和して硬化した後、滅菌された多孔性の硬化物に薬剤を担持させて薬剤徐放材を作ることができる。薬剤を担持させるためには、薬剤が粉末の場合は適当な溶媒に溶解または懸濁させてなる液に、また、薬剤が液状の場合はそのまま該液状の薬剤を多孔性の硬化物に含浸させたり、吸着させたりするというやり方が採用される。多孔性の硬化物または薬剤徐放材を、たとえば、通常のやり方にしたがって患部へ充填する。充填された多孔性の硬化物または薬剤徐放材は、生体内または口腔内の環境下で、たとえば1～7日間で完全にハイドロキシアパタイトへ転化し、一部新生骨に置換され、生体と一体化する。薬剤徐放材の場合には、硬化物に含まれている薬剤が徐々に溶出してその有効濃度を長期間（たとえば、1か月間）示す。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

## 【補正内容】

## 【 0 0 2 3 】

【作用】この発明では、粉成分と液成分とを練和すると、炭酸塩が有機酸と反応して炭酸ガスを発生する。発生した炭酸ガスにより、ペーストが発泡してオープンポアを有する状態で短時間で硬化し、多孔性の硬化物を生成する。この硬化は、 $\alpha$ -TCP が有機酸とキレート結合を形成することにより起こる。硬化物は、 $\alpha$ -TCP が水和反応し、この反応生成物がハイドロキシアパタイトへ転化していき、終には生体と一体化する。

## 【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 4

【補正方法】変更

【補正内容】

【 0 0 3 4 】

【発明の効果】この発明の硬化性材料によれば、施術現場などで短時間で容易に任意の形状の医科用および歯科用多孔体を生成することができる。被徐放物質となる薬剤も含まれていると、練和して硬化することにより、薬効の持続性に優れた徐放材が得られる。これは、ドラッグデリバリーシステムに有用である。

## 【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 5

【補正方法】変更

【補正内容】

【 0 0 3 5 】この発明の多孔性材料によれば、生体と一体化しうる多孔性材料の構造中またはオープンポア中に被徐放物質となる薬剤が含まれているので、薬効の持続性に優れた徐放材となり、生体の修復に有用である。これは、ドラッグデリバリーシステムに有用である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 杉原 富人

大阪府八尾市二俣 2 丁目22番地 新田ゼラ  
チン株式会社大阪工場内